

氏 名	杜 剛
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4389 号
学位授与の日付	平成23年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Expression of REIC/Dkk-3 in normal and hyperproliferative epidermis (正常皮膚及び増殖性皮膚疾患における REIC/Dkk-3の発現解析)
--------	--

論文審査委員	教授 岩月 啓氏 教授 那須 保友 准教授 小阪 淳
--------	----------------------------

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

REIC/Dkk-3 は様々ながん細胞株及びがん組織で発現の低下が見られ、がん抑制遺伝子と考えられている。一方、その正常機能が明らかにされていない。皮膚において REIC/Dkk-3 は幹細胞マーカーであると報告がある。しかし、皮膚における REIC/Dkk-3 発現を系統的に調べた報告はない。そこで本研究では、正常皮膚とがん等の増殖性皮膚疾患の REIC/Dkk-3 発現を詳細に検討し、以下のことを明らかにした。

REIC/Dkk-3 はヒト及びマウス正常皮膚の有棘層の上層から顆粒層に渡って発現が認められた。また、マウス発生段階の胎児皮膚において REIC/Dkk-3 は 16.5 dpc から発現しはじめた。一方、ヒト初代培養ケラチノサイト (NHK) で認められた REIC/Dkk-3 の発現はヒト皮膚がん細胞株で消失していた。患者皮膚組織の免疫染色の結果、全ての皮膚がん及び各種増殖性皮膚疾患において REIC/Dkk-3 の発現低下を認めた。再生皮膚や炎症により肥厚したマウス皮膚においても同様に発現が低下していた。

以上より、皮膚の増殖・分化に関連して、REIC/Dkk-3 の発現が厳密に制御されていることが示唆された。皮膚組織においても REIC/Dkk-3 ががん抑制遺伝子として働いている可能性も示唆された。この結果は今後の REIC/Dkk-3 研究の展開に貢献することが期待される。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、がん抑制遺伝子の一つとして知られている REIC/Dkk-3 の表皮における発現と、皮膚腫瘍、種々の炎症性皮膚疾患および創傷治癒過程における発現を調べたものである。

REIC/Dkk-3 は、ヒトおよびマウス正常皮膚の有棘層上層から顆粒層に発現がみられ、マウスの発生段階では 16.5dpc 以降の胎仔マウス皮膚に発現していた。培養正常ヒト表皮角化細胞ではその発現がみられたが、ヒトがん細胞株では発現がみられなかった。REIC/Dkk-3 は、炎症性皮膚疾患や増殖性皮膚疾患においても発現が低下していた。また、TPA 処理したマウス皮膚や、創傷の再生上皮においても発現が低下していた。

審査においては、REIC/Dkk-3 は表皮分化マーカーのひとつなのか、炎症性疾患においても発現が低下することから、REIC/Dkk-3 が表皮においてはがん抑制遺伝子として機能しているのか、他の表皮細胞分化マーカーと連動した発現があるか、などの議論があった。これらの質疑から、本研究者は研究の全容を把握しており、また、関連した学問的知識も十分にあると判断した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。